

核苷类似物线粒体毒性机制及临床表现

胡倩倩¹, 时丽丽², 谭初兵², 张洁¹, 潘晓菲¹, 徐为人²

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193)

摘要: 核苷类似物是目前临床上治疗艾滋病、疱疹、慢性肝炎等病毒性疾病的首选药物, 其抗病毒疗效确切, 临床应用的安全性较好。但随着核苷类似物的长期使用, 近年来关于其不良反应的报道也逐渐增多, 例如肝毒性、中毒性肾损伤、肌病、乳酸酸中毒、周围神经病等。大量研究资料表明, 此类不良反应主要来源于药物对线粒体功能的损伤, 其机制主要包括线粒体 DNA 聚合酶 γ 活性受抑制、线粒体 DNA 突变、氧化应激、遗传易感性和单核苷酸多态性等。本文将以核苷类似物诱发线粒体功能损伤的机制为出发点, 详细阐述此类药物临床应用中引起的不良反应。

关键词: 核苷类似物; 线粒体毒性; DNA 聚合酶 γ ; 肾毒性; 肝毒性

中图分类号: R99, R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)05-0885-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.05.021

药物毒性研究是药物研究的重要组成部分, 药物导致的不良反应是许多药物临床前研发、临床期试验失败甚至上市后撤市的主要原因, 研究显示多种药物不良反应均与其线粒体毒性有关。临床用于抗病毒的核苷类似物是导致线粒体毒性的常见药物之一。核苷类似物是目前临床上治疗艾滋病、疱疹、慢性肝炎等病毒性疾病的首选药物, 因其抗病毒疗效确切, 患者依从性好, 适用人群广而得到广泛应用。目前已应用于临床的核苷类似物主要有拉米夫定 (lamivudine)、阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil)、恩替卡韦 (entecavir)、替比夫定 (telbivudine) 和替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil) 等^[1]。然而目前尚无有效办法将感染者体内的病毒尤其是 HIV 病毒完全清除, 大多数患者需要长期接受核苷类似物的治疗, 因此, 核苷类似物诱发的线粒体毒性越来越受到关注。

线粒体毒性主要是由于线粒体膜受到破坏、呼吸链被抑制、酶活性降低、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的损失等引起能量代谢障碍, 进而导致线粒体功能障碍及细胞损伤^[2]。大量研究表明, 核苷类似物可引起肌病、中毒性肾损伤、周围神经病、肝脂肪变性和乳酸血症等不良反应, 严重者可致外周皮下脂肪萎缩、乳酸中毒和胰腺炎等, 而这些不良反应的发生均涉及到线粒体功能的变化^[3-4]。因此, 阐明核苷类似物线粒体毒性的发生机制, 将有利于线粒体毒性预防、检测及治疗体系的完善。

1 核苷类似物线粒体毒性的发生机制

1.1 DNA 聚合酶 γ 假说

核苷类似物在人体内被磷酸化成为三磷酸核苷类似物与体内单核苷酸竞争性地掺入病毒 DNA 链, 抑制病毒的 DNA 聚合酶和 RNA 病毒的逆转录酶的活性, 从而终止 DNA

链的延长和合成, 使病毒的复制受到抑制而发挥抗病毒作用。人类真核细胞包括 5 种 DNA 聚合酶, 分别为 α , β , γ , δ 和 ϵ 。DNA 聚合酶 γ 是已知 DNA 聚合酶中唯一位于线粒体内, 参与 mtDNA 复制与修复的酶^[5]。DNA 聚合酶 γ 假说认为核苷类似物在抑制病毒 DNA 聚合酶的同时, 也能抑制 mtDNA 聚合酶 γ 的活性, 影响 mtDNA 复制, 进而损害 mtDNA 的合成, 引起神经元、脂肪细胞、肌肉和肝肾等细胞内 mtDNA 水平降低, 进而造成线粒体氧化磷酸化耦联障碍及细胞损伤等^[6-8]。这可能是核苷类似物引起诸多不良反应的共同致病基础。

核苷类似物通过 DNA 聚合酶 γ 对 mtDNA 造成损伤的主要机制可细分为以下 4 类: ① 核苷类似物属于竞争性抑制剂, 在 mtDNA 复制的过程中通过 DNA 聚合酶 γ 的作用, 能与正常的单核苷三磷酸盐竞争性地掺入 mtDNA 延长链中, 抑制聚合酶活性而引起线粒体毒性; ② 核苷类似物是链终止剂, 一旦掺入 mtDNA 复制过程中就会导致 mtDNA 复制的突然终止而造成 mtDNA 水平减少, 影响线粒体蛋白合成, 造成线粒体功能障碍; ③ 某些核苷类似物的单磷酸化形式而在细胞中逐渐累积, 高浓度的单磷酸化核苷类似物会抑制 DNA 聚合酶 γ 的校对功能, 降低 mtDNA 复制的高保真度, 促升 mtDNA 的突变率, 诱发线粒体毒性的发生; ④ 核苷类似物长期作用于 mtDNA 会导致线粒体碱基的无效切除, 在末端掺入核苷类似物的 mtDNA 由于缺少 3'-OH 端而不能被 DNA 聚合酶 γ 的核酸外切酶切去, 这些药物将永久整合入 mtDNA 中, 进而终止链的复制, 影响线粒体功能^[9]。

1.2 线粒体 DNA 突变假说

mtDNA 由于缺乏组蛋白保护又处于线粒体的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 环境中, 其碱基突变率较核 DNA 显著增高; 同时 mtDNA 损伤修复能力又明显较核 DNA 弱, 因此 mtDNA 本身耐受损伤能力较弱, 易产生突变; 另外, mtDNA 在整个细胞周期中处于不停歇的合成状态, 易受外界因素的干扰, 稳定性较差^[10]。mtDNA 突变假说认为核苷类似物抑制 DNA 聚合酶 γ 的核酸外切酶功能可能是导

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX09105102)

作者简介: 胡倩倩 (1990 -), 女, 硕士研究生, 主要从事药物毒性筛选方面的研究, E-mail: xueyumicheng1990@163.com, Tel: (022)23006871。

通讯作者: 徐为人, E-mail: xuwr@tjpr.com, Tel: (022) 23003529

致 mtDNA 突变增加的因素,而且核苷类似物的持续暴露使得突变继续发展^[11-12]。mtDNA 突变增加将影响 mtDNA 编码的参与氧化磷酸化酶系关键蛋白质的合成,减少 ATP 生成量,并促进 ROS 生成。ROS 的生成进一步加重 mtDNA 损伤,同时损害相关蛋白及脂质,引发线粒体毒性。

1.3 氧化应激与线粒体毒性

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内 ROS 的产生与细胞的抗氧化防御系统之间的平衡失调,氧化程度超出氧化物的清除,从而导致组织损伤的过程,是自由基在体内产生的一种负面作用。ROS 主要是线粒体电子传递过程的副产物,当线粒体内 ROS 生产增多,并超过超氧化物歧化酶的清除能力时,将对线粒体功能产生一系列影响^[13]。体外研究表明,ROS 可以使顺乌头酸酶活性中心释放出 Fe^{2+} 引发酶失活, Fe^{2+} 能结合到 mtDNA 上,为氧化产物提供附着位点。因此,ROS 可通过氧化 mtDNA 模板链而阻碍 mtDNA 复制,影响线粒体功能^[12]。虽然线粒体内存在某些抗氧化酶(如锰超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶)以保护其免受 ROS 的损伤,但由于核苷类似物治疗过程中,机体多种器官组织内线粒体内环境可能异于正常水平,而导致线粒体内处于高氧化应激状态,引发相关的线粒体毒性。

1.4 遗传易感性假说

核苷类似物线粒体毒性可能与遗传易感性有关,但其相关基因突变的概率及其潜在影响尚不明确。Yamanaka 等^[14] 从 1 例接受核苷类逆转录酶抑制剂治疗的艾滋病女性患者 DNA 聚合酶 γ 基因中发现了一个新的纯合突变,此突变与线粒体毒性相关。对比患者、亲属及正常对照组的研究数据表明,此突变具有家族遗传性。研究显示遗传易感性的位点可以存在于任何 mtDNA 或参与 mtDNA 修复的核 DNA 中。由于 mtDNA 的多拷贝性质,健康人也可能携带隐藏有害突变的 mtDNA 片段,这种异质性不一定会影响到线粒体功能。然而,当这些异质性的个体服用核苷类似物后,异质性的线粒体进行有效氧化磷酸化的能力可能会降到正常水平或生物阈值以下,此时线粒体功能受到影响,线粒体毒性显现^[15]。

1.5 单核苷酸多态性假说

已知的 mtDNA 单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)多为单碱基替换,可使多种蛋白质合成受阻,影响线粒体的功能^[16]。SNP 在人类基因组中广泛存在,而与核基因组 SNP 不同,线粒体 SNP 引起的疾病并不限于某一特定位点的突变,不同疾病患者可以检出几个不同的位点,不同位点的突变在疾病的严重程度和(或)影响范围上也不尽相同^[16]。编码 DNA 聚合酶 γ 的基因,位于人类染色体 15q25,包含 23 个外显子,跨越近 100 kb 的 DNA,某些突变基因可作为 DNA 聚合酶 γ 的催化亚基以 SNP 形式而存在。目前,还不确定这些 SNP 对聚合酶功能的影响及其遗传效应。但它可能是免疫损伤、HIV 病毒感染以及核苷类似物治疗等综合效应累积的结果^[9]。

1.6 环境因素与合并感染

环境因素如慢性乙醇中毒等会增加线粒体 ROS 的生成,降低细胞谷胱甘肽水平,造成肝线粒体氧化应激,引发线粒体毒性的发生。另外,联合用药、合并感染及相关疾病、遗传因素等可能因影响抗氧化的途径而放大核苷类似物导致的线粒体毒性^[17]。

2 线粒体毒性相关不良反应的临床表现

线粒体集中分布于代谢活跃部位,如肌肉、肝、肾、心肌、神经和胰腺等组织的细胞中,核苷类似物所致的线粒体损伤可能导致的主要不良反应有:乳酸酸中毒、中毒性肾损伤、肌病、周围神经病、脂肪变性等;其他少见的不良反应有:中毒性肝损伤、急性胰腺炎、骨髓抑制、Stevens-Johnson 综合征和横纹肌溶解症等^[18]。不同的核苷类似物也可能导致不同部位的线粒体损伤,如阿德福韦酯和替诺福韦均具有潜在的肾毒性^[19];替比夫定可能导致肌病和周围神经病^[20];部分肝硬变患者接受恩替卡韦治疗时有发生乳酸酸中毒的风险等^[21]。

2.1 乳酸酸中毒

核苷类似物相关的乳酸酸中毒是一种与线粒体毒性相关的致死性严重代谢症状,其中毒表征多为非特异性的,大部分病例的血浆转氨酶仅为轻微异常,极易与其他常见毒性作用相混淆而引起误诊。乳酸酸中毒病死率可高达 57%^[22]。长期应用核苷类似物治疗者 15%~35% 出现血乳酸水平的增高,主要见于接受 HARRT 治疗的艾滋病患者和接受恩替卡韦治疗的 HBV 患者^[21-23]。有学者认为 mtDNA 水平降低,氧化磷酸化障碍,无氧酵解取代了氧代谢产生大量乳酸可能是核苷类似物引起乳酸酸中毒的机制。正常人血清乳酸浓度为 $0.5 \sim 1.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,当血清乳酸浓度 $> 2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 但 $< 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,临床症状相对较轻,称为高乳酸血症;当血清乳酸浓度 $> 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 pH 值 < 7.34 或阴离子间隙值 $> 18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时称为乳酸酸中毒^[24-25]。有肝或肾功能障碍者会增加乳酸酸中毒的风险。

2.2 肾毒性

核苷类似物导致的肾毒性主要见于阿德福韦酯和替诺福韦,其肾毒性均与药物剂量相关^[19]。在既往无肾病的患者中,服用阿德福韦酯 1 年的肾毒性发生率为 0%,应用 5 年的发生率为 3%~8%^[18]。当阿德福韦酯剂量 $> 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时,肾毒性发生率为 22%~50%^[26]。替诺福韦的肾毒性主要见于艾滋病治疗中,其发生率为 4%~6%^[27-28]。在慢性乙型肝炎治疗中,替诺福韦的肾毒性发生率显著低于阿德福韦酯^[29]。核苷类似物导致的肾毒性主要累及肾小管,其临床表现为肾性电解质紊乱和肾小管性酸中毒,其发生机制为肾线粒体毒性与肾小管上皮细胞的转运蛋白改变或凋亡。肾小管阴离子转运蛋白-1 对阿德福韦酯和替诺福韦有较强的亲和力,可以主动摄取这两种药物,使其在肾近曲小管浓度升高,从而抑制了近曲小管细胞的 mtDNA 聚合酶,使肾小管线粒体肿大、变形,mtDNA 数量明显减少甚至耗竭,导致肾小管功能障碍^[19]。

2.3 骨骼肌肌病

骨骼肌肌病的临床表现主要有肌痛、肌无力、肌酶升高等。一般停药后 4 周内肌酶水平恢复正常,8 周内肌力恢复,其他伴随症状也会得到改善,但并不是所有的患者在停用或减量后症状都得以改善。临床病例研究显示,骨骼肌肌病多出现在服用齐多夫定的患者中^[30],亦有替比夫定、拉米夫定引起肌病的个案报道^[31]。此外,一种核苷类似物克萊夫定(clevudine)被发现可引起严重肌病,于 2009 年 4 月在美国被终止其 III 期临床试验^[32]。目前有关齐多夫定引起线粒体毒性相关的骨骼肌肌病的机制有如下几种假说^[33]:
① 干扰线粒体能量代谢及氧化应激;② 线粒体 DNA 缺失;

③ 细胞凋亡;④ L-肉碱的减少。

2.4 周围神经病

周围神经病主要在替比夫定与干扰素联合治疗时发生,在一项关于替比夫定与聚乙二醇干扰素 α -2a 联合治疗的临床研究中,周围神经病的发生率高达 16.7%^[34-35]。另外亦有恩替卡韦引起周围神经病的个案报道。尽管关于替比夫定的临床前体外研究未发现其线粒体毒性,但在 2 例替比夫定与聚乙二醇干扰素 α -2a 联用导致周围神经病的患者腓肠神经活体组织检查中发现了线粒体损害的证据,认为上述两种药物联合应用可能对线粒体有协同致毒作用^[36]。部分学者认为,使用核苷类似物抗病毒治疗时,其在抑制 DNA 聚合酶活性的同时可能干扰细胞 mtDNA 的复制,导致患者线粒体结构出现改变,进而表现周围神经毒性,一项小鼠体内研究支持了这一观点。研究发现,小鼠饲喂核苷类似物扎西他滨和齐多夫定 9 d,小鼠海马和坐骨神经线粒体超微结构明显破坏,mtDNA 水平降低甚至耗竭,线粒体细胞色素 c 氧化酶活力降低,编码线粒体细胞色素 c 氧化酶亚型的 mtDNA 明显减少^[37]。

2.5 脂代谢异常

在接受高效抗逆转录病毒治疗的患者中脂肪代谢异常问题日益突出,如发生胰岛素抵抗和高脂血等。导致脂代谢异常的核苷类似物中报道最多的是胸苷类,如司他夫定(stavudine)和齐多夫定^[38]。部分学者认为线粒体毒性是其诱发脂代谢异常的机制:核苷类似物通过抑制 DNA 聚合酶 γ 或胸苷激酶 2 而干扰线粒体 DNA 复制,导致 mtDNA 耗竭,增加脂肪细胞的凋亡和超微结构脂肪细胞的线粒体异常,而线粒体为脂肪酸氧化的亚细胞器,核苷类似物若损伤线粒体功能,可引起脂代谢紊乱,引发脂毒性,而脂毒性又可进一步损伤线粒体功能,最终导致脂代谢异常^[39]。

3 线粒体毒性的预防及处理

虽然在临床长期应用中,核苷类似物表现出一系列不良反应,尤其是线粒体功能损伤引发的不良反应,且每种药物所表现出的作用靶器官、组织及强度都不尽相同,但目前还无更安全、有效和价廉的药物能替代核苷类似物在抗 HBV 和 HIV 治疗中的地位。因此,在临床实际应用过程中,应针对患者的病情、遗传倾向和伴发疾病等权衡利弊,选择不同的药物或联合治疗;在有效可控范围内,尽量选用线粒体毒性小的药物;注意药物相互作用,避免与产生协同毒性的药物合用;使用前应仔细询问病史,密切观察变化,定期检测生化指标、血气分析、活组织检查等,一旦发生不良反应,应根据病情及时减量、停药或调整给药方案^[40]。核苷类似物的研发过程中,首先考虑线粒体毒性问题不失为节约成本和时间较为有效的策略。

4 展望

核苷类似物的出现,对于乙型肝炎、艾滋病等的治疗具有里程碑的意义,但其导致的线粒体毒性不良反应也不容忽视。虽然其发生机制目前尚未完全阐明,但是以 DNA 聚合酶 γ 抑制为中心的线粒体 DNA 损伤修复障碍属于目前的主流观点。目前临床上暂时无对线粒体毒性完全有效的防治方法。因此,明确线粒体毒性的发生机制,设计和开发低线粒体毒性的抗病毒药物,或通过药物联合应用、临床检测标准

化等手段尽可能减轻药物对线粒体的损伤,以防引起器官组织功能的损伤,显得尤为重要和紧迫,也正是研究者们已经和正在开展的工作。

参考文献:

- [1] Khungar V, Han SH. A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Curr Hepat Rep*, 2010, **9**(2):75-90.
- [2] Zhou YF, Liu CX. Research advances in diseases caused by mitochondrial dysfunction[J]. *J Liaoning Med Univ*(辽宁医学院学报), 2010, **31**(4):370-372.
- [3] Hima BA, Naga AP. Adverse effects of highly active anti-retroviral therapy[J]. *J Antivir Antiretrovir*, 2011, **3**(4):60-64.
- [4] Kohler JJ, Lewis W. A brief overview of mechanisms of mitochondrial toxicity from NRTIs[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2007, **48**(3-4):166-172.
- [5] Wang DX. Adverse reactions of nucleotide analogues for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Pharm Clin Res*(药学与临床研究), 2010, **18**(6):563-565.
- [6] Stankov MV, Lücke T, Das AM, Schmidt RE, Behrens GM. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain activity in primary human subcutaneous adipocytes treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, **54**(1):280-287.
- [7] Zhang L, Chan SS, Wolff DJ. Mitochondrial disorders of DNA polymerase γ dysfunction: from anatomic to molecular pathology diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, **135**(7):925-934.
- [8] Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, Haase CP, Copeland WC, Bienstock RJ, et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis[J]. *AIDS*, 2006, **20**(5):675-684.
- [9] Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, **2**(10):812-8822.
- [10] Bao QL, Jiang ZZ, Zhang LY. Mitochondrial DNA-related adverse drug reactions and the prevention methods [J]. *Prog Pharm Sci*(药理学进展), 2010, **34**(9):392-398.
- [11] Payne BA, Wilson IJ, Hateley CA, Horvath R, Santibanez-Koref M, Samuels DC, et al. Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations [J]. *Nat Genet*, 2011, **43**(8):806-810.
- [12] Sun Y, Chen DX. Research progress of mitochondrial toxicity pathogenesis caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors [J]. *Clin Focus*(临床荟萃), 2009, **24**(4):352-354.
- [13] Guo JB, Peng H, Wang YM, Peng SQ. Significance of mitochondrial toxicity testing in the safety evaluation of innovative drugs [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2012, **21**(16):1867-1871.
- [14] Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, et al. Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment [J]. *J Infect Dis*, 2007, **195**(10):1419-1425.
- [15] Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication [J]. *Annu Rev Med*, 2008, **59**:131-146.
- [16] Dong J, Tian YP. Mitochondrial DNA single nucleotide polymorphism research progress [J]. *Acad J PLA Postgrad Med Sch*(军医进修学院学报), 2008, **29**(4):326-328.
- [17] Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **40**(1):47-52.
- [18] Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepa-

- titis B[J]. *Hepatology*, 2009, **49**(5 Suppl):S185-S195.
- [19] Wang GS, Cai HD. Adefovir dipivoxil and tenofovir-associated tubulopathy[J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志), 2010, **12**(1):31-36.
- [20] Wang HY, Wang Y, Peng XM, Liu Y. Recent advancement of telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol* (临床肝胆病杂志), 2011, **27**(12):1320-1322,1326.
- [21] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function [J]. *Hepatology*, 2009, **50**(6):2001-2006.
- [22] Gao GJ, Lin KK, Xiao J, Yang D, Li X, Liang HY, et al. Analysis on 10 AIDS patients who have HAART which occurred high lactic acidemia and lactic acidosis[J]. *Chin J Derm Venereol*(中国皮肤性病学杂志), 2012, **26**(2):141-143,152.
- [23] Chow YW, Leong CL, Chow HL, Hooi LS. Lactic acidosis in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy[J]. *Med J Malaysia*, 2007, **62**(1):78-80.
- [24] Yang CJ, Wang CL. Adverse effects of nucleos(t)ide analogues in the treatment of hepatitis and AIDS adverse[J]. *Med J West China* (西部医学), 2011, **23**(12):2475-2477.
- [25] Qin YM, Huang SB, Ou RZ, Nong YX. Research of lactic acidosis in AIDS anti-retroviral therapy [J]. *Guangxi Med J*(广西医学), 2010, **32**(9):1125-1128.
- [26] Zhao HQ, Han WM. Renal damage caused by adefovir dipivoxil in 2 patients[J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志), 2010, **12**(3):213-214.
- [27] Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years [J]. *AIDS*, 2007, **21**(10):1273-1281.
- [28] Wong SN, Lok AS. Tenofovir disoproxil fumarate: role in hepatitis B treatment[J]. *Hepatology*, 2006, **44**(2):309-313.
- [29] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krstev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2008, **359**(23):2442-2455.
- [30] Tian HJ, Zhang JT. Zidovudine-induced myopathy[J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志), 2009, **11**(5):335-339.
- [31] Meng YJ, Yang GP. Adverse effects research of mitochondrial myopathy related with nucleos(t)ide analogs[J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2011, **9**(10):779-783.
- [32] Seok JI, Lee DK, Lee CH, Park MS, Kim SY, Kim HS, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA[J]. *Hepatology*, 2009, **49**(6):2080-2086.
- [33] Scruggs ER, Dirks Naylor AJ. Mechanisms of zidovudine-induced mitochondrial toxicity and myopathy[J]. *Pharmacology*, 2008, **82**(2):83-88.
- [34] Cai HD. Peripheral neuropathy due to combination therapy with telbivudine and interferon: clinical features, prevention, and treatment [J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志), 2009, **11**(5):346-350.
- [35] Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, **51**(4):787-791.
- [36] Zheng RL, Zhang W, Yuan Y. Combined therapy of telbivudine and pegylated interferon α -2a induced sensory neuropathy: 2 case reports [J]. *Chin J Neurol*(中华神经科杂志), 2009, **42**(7):475-478.
- [37] Venhoff N, Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, Bonnet J, Müller K, et al. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues[J]. *AIDS*, 2010, **24**(3):345-352.
- [38] Nolan D, Hammond E, James I, McKinnon E, Mallal S. Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipotrophy from the population to the cellular level[J]. *Antivir Ther*, 2003, **8**(6):617-626.
- [39] McComsey GA, O'Riordan M, Choi J, Libutti D, Rowe D, Storer N, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipotrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir[J]. *Antivir Ther*, 2012, **17**(2):347-353.
- [40] Wu NN, Huang SB. Mitochondrial toxicity research present situation of HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor [J]. *Guangxi Med J*(广西医学), 2011, **33**(10):1357-1361.

Mitochondrial toxicity mechanism of nucleoside analogues and its clinical manifestations

HU Qian-qian¹, SHI Li-li², TAN Chu-bing², ZHANG Jie¹, PAN Xiao-fei¹, XU Wei-ren²
(1. Basic Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Nucleoside analogues are the drugs of first choice for clinical treatment of AIDS, herpes, chronic hepatitis and other viral diseases. They are effective in antiviral therapy and quite safe in clinical applications. However, with long-term use of nucleoside analogues, reports about adverse reactions have increased in recent years, such as liver toxicity, renal toxicity, myopathy, lactic acidosis, peripheral neuropathy. A large number of studies showed that such adverse reactions are due to drug-induced toxicity dysfunction, and the mechanisms include inhibition of the activity of mitochondrial DNA polymerase gamma, mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, genetic predisposition, single-nucleotide polymorphism. This article is concerned with the mechanism of mitochondrial toxicity caused by nucleoside analogues and side effects resulting from these drugs during clinical application.

Key words: nucleoside analogue; mitochondrial toxicity; DNA poly- γ ; nephrotoxicity; hepatotoxicity

Foundation item: The project supported by National Science and Technology Major Project(2012ZX09105102)

Corresponding author: XU Wei-ren, E-mail: xuwr@tjipr.com, Tel: (022)23003529

(收稿日期: 2013-01-09 接受日期: 2013-02-25)

(本文编辑: 乔虹)